

межрегиональная общественная организация



альянс  
клинических  
химиотерапевтов  
и микробиологов

Национальный образовательный проект  
**«Рациональное применение антибиотиков  
в амбулаторной практике»**

2013 г.

Национальный образовательный проект  
**«Рациональное применение антибиотиков  
в амбулаторной практике»**

# **Стратегия и тактика рационального применения антибиотиков**

**С.В.Яковлев**

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов  
Кафедра госпитальной терапии 1 МГМУ им.И.М.Сеченова

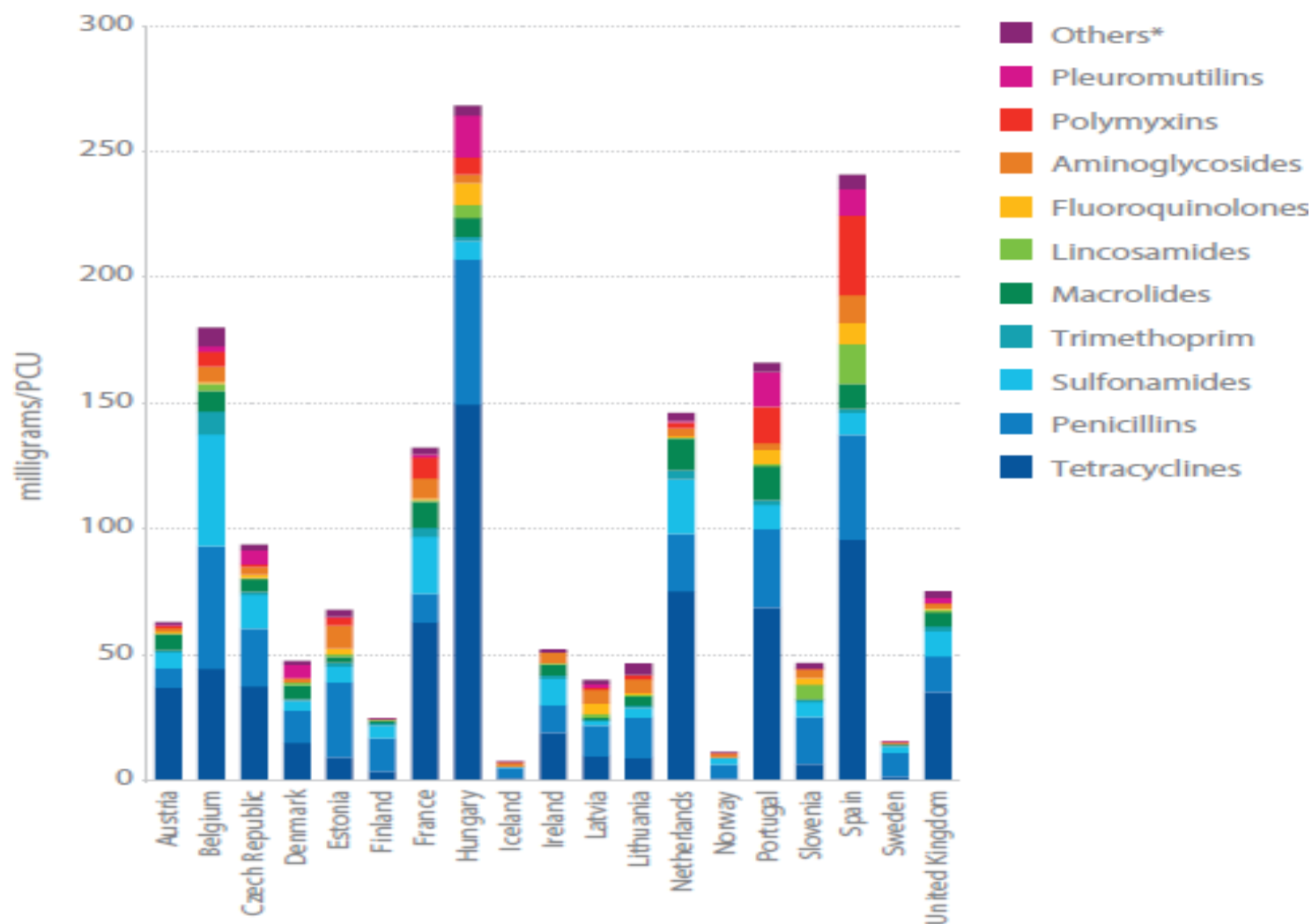
# Кризис антибиотиков в 2000-х годах

- Неуклонный рост антибиотикорезистентности и глобальное распространение резистентных штаммов
- Коллапс в создании и внедрении в практическую медицину новых антибактериальных препаратов

# Кризис антибиотиков в 2000-х годах

1. Неуклонный рост антибиотикорезистентности и глобальное распространение резистентных штаммов
  - В ЛПУ (ОРИТ → другие отделения)
  - В популяции
    - Внебольничные возбудители
    - Микроорганизмы вне ЛПУ с нозокомиальным фенотипом устойчивости (MRSA, ESBL)
  
2. Избыточное применение антибиотиков
  - В ЛПУ
    - Без показаний, длительность, необоснованная профилактика
  - В амбулаторной практике
    - Вирусные заболевания дыхательных путей
    - Самоназначение
    - Вклад работников аптек
  - Неконтролируемое использование в агроиндустрии

Sales of antibiotics for food-producing animals, including horses, in milligrams of antibiotics per population correction unit (PCU, i.e. 1 kilogram of animal), 2010



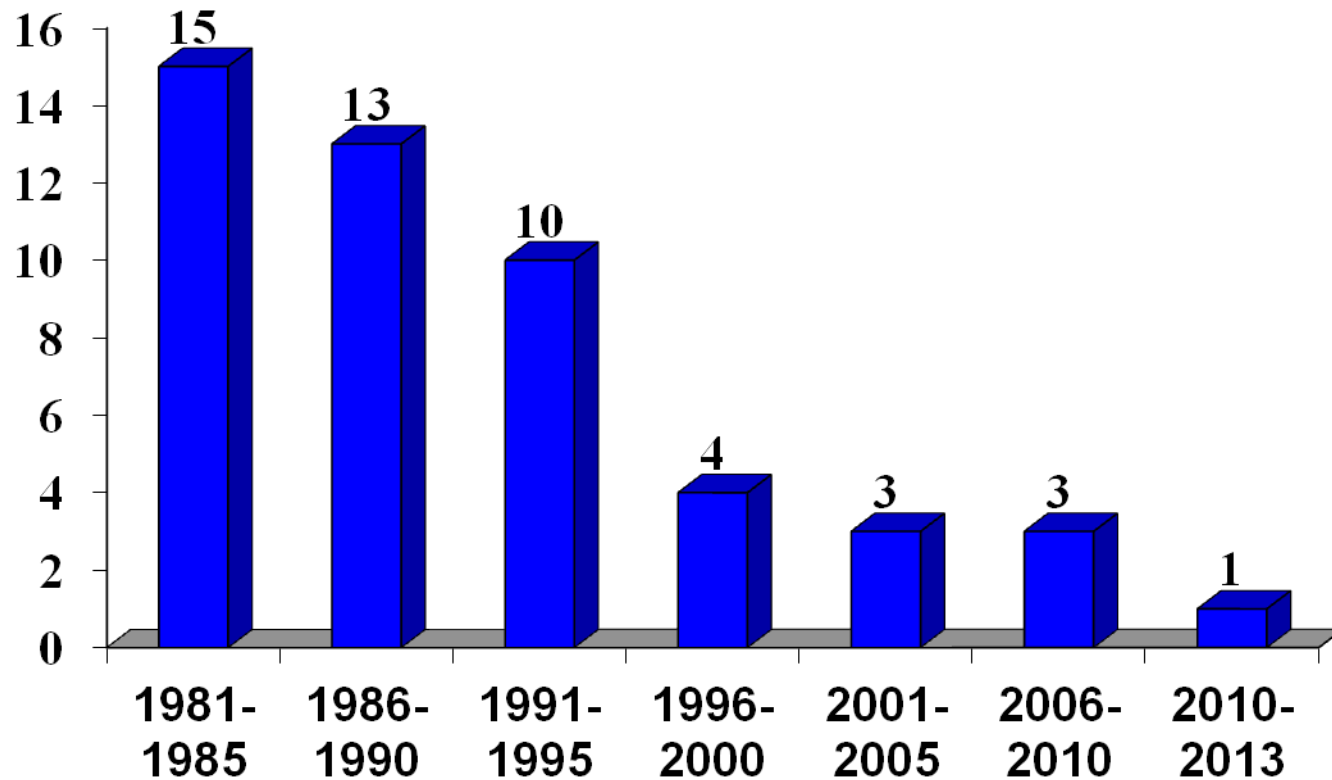
Source: Adapted from *Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 19 EU/EEA Countries in 2010*. 2012. European Medicines Agency.

# Кризис антибиотиков в 2000-х годах

Коллапс в создании и внедрении в практическую медицину новых антибактериальных препаратов

1. Сложности поиска новых мишеней и создания АБП с новым механизмом действия
2. Серьезные преграды регуляторных органов на пути внедрения новых АБП в клинику
  - Неоправданные усложнения требований к проведению КИ
  - Антибиотики для детей?
3. Дилемма для разработчиков антибиотиков
  - «Безумные» затраты на КИ
  - «Дамоклов меч» резистентности
  - Сроки КИ – угроза генериков

# Разработка новых антибиотиков



Кол-во зарегистрированных новых АБП в РФ

# Кризис антибиотиков в 2000-х годах – кризис антимикробной химиотерапии?

## Пути решения проблемы

- Программы, направленные на рациональное применение антимикробных препаратов
  - Antibiotic Stewardship
- Практические рекомендации (Guidelines)
- Обучение врачей
- Информирование населения



# Инициативы CDC, APUA по ограничению применения антибиотиков и сдерживанию антибиотикорезистентности

- Антибиотики не следует назначать при вирусных инфекциях, таких как простуда и ОРВИ. Назначение антибиотиков при вирусном риносинусите не приводит к предотвращению бактериальных осложнений.
- Простуда часто сопровождается ринитом со слизисто-гнойным отделяемым. Это не является показанием для назначения антибиотика, если симптоматика не сохраняется свыше 10-14 дней.
- Все пациенты острым фарингитом должны получать в адекватных дозах анальгетики, антипиретики и другие симптоматические средства. Антибиотики показаны только в случае высокой вероятности стрептококковой этиологии фарингита (БГСА).

# International Society of Chemotherapy Antimicrobial Stewardship Working Group

10 рекомендаций для врачей общей практики

1. Антибиотик следует назначать только при наличии показаний; А не эффективны при вирусных инфекциях ДП
2. Выбирать сразу адекватный АБП
3. Учитывать ФК/ФД антибиотика; выбирать самый короткий курс
4. Способствовать комплаентности пациента
5. Комбинации антибиотиков только в случае необходимости
6. Избегать назначения лекарственных препаратов низкого качества
7. Убеждать пациентов не принимать самостоятельно АБП
8. Следовать Практическим рекомендациям, основанных на доказательной медицине
9. Использовать микробиологическую лабораторию
10. Эмпирически назначай АБП разумно – знай тенденции региональной антибиотикорезистентности

# Комплаентность (выполнение назначений)

Факторы, способствующие комплаентности лечения

- **Кратность приема антибиотика в сутки**

1 раз

2 раза

3 раза (?)

~~4 раза~~

- **Короткий курс**

5 дней

7 дней

~~10 дней~~

~~14 дней~~

- **В педиатрии:** хорошие органолептические характеристики и удобство приема (раствор, суспензия)

- **Хорошая переносимость**

– Формы Солютаб: более полная всасываемость в кишечнике 

меньше побочных эффектов и отрицательного влияния на кишечную микрофлору

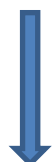
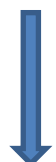
# Биодоступность лекарственной формы СОЛЮТАБ

Флемоклав Солютаб 1 г (875+125)

Амоксициллин/клавуланат 1 г  
(обычные таблетки 875+125)

Биодоступность 95%

Биодоступность 70%



в кишечник

в кровь

в кровь

в кишечник

5%

95%

70%

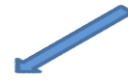
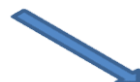
30%

(50 мг)

(950 мг)

(700 мг)

(300 мг)



**Разница в суточной дозе  $250 \text{ мг} \times 2 = 500 \text{ мг}$**

# International Society of Chemotherapy Antimicrobial Stewardship Working Group

10 рекомендаций для врачей общей практики

1. Антибиотик следует назначать только при наличии показаний; А не эффективны при вирусных инфекциях ДП
2. Выбирать сразу адекватный АБП
3. Учитывать ФК/ФД антибиотика; выбирать самый короткий курс
4. Способствовать комплаентности пациента
5. Комбинации антибиотиков только в случае необходимости
- 6. Избегать назначения лекарственных препаратов низкого качества**
7. Убеждать пациентов не принимать самостоятельно АБП
8. Следовать Практическим рекомендациям, основанных на доказательной медицине
9. Использовать микробиологическую лабораторию
10. Эмпирически назначай АБП разумно – знай тенденции региональной антибиотикорезистентности

# Воспроизведенные препараты (генерики)

Фармацевтическая эквивалентность  $\neq$  Биоэквивалентность  $\neq$  Терапевтическая эквивалентность

# Сравнительные исследования оригинальных и воспроизведенных антибиотиков

## Фармацевтическая эквивалентность

- Цефтриаксон: Роцефин vs 34 генерика
  - Не соответствие стандартам Фармакопеи ЕС: 18
    - Примеси – 5
    - Стерильность – 4
  - Не соответствие спецификации Roche: 34
    - Наличие тиотриазинона [[Lambert PA, J Chemother 2003;15\(4\):357](#)]

## Микробиологическая эквивалентность

- Пиперациллин/тазобактам: Зосин vs 23 генерика
  - Достоверно более низкая активность:
  - Диапазон активности по сравнению с брэндом: (-5) – (-35)%
  - В среднем –16%: соответствует недодозированию 2,6 г в сутки [[Jones R, Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61\(1\):76-9](#)]

# Цель и задачи антимикробной терапии

## Тактическая задача

- Выбор антибиотика с наибольшим терапевтическим потенциалом



- Обеспечение адекватности терапии

## Стратегическая задача

- Ограничение селекции и распространения антибиотико-резистентных штаммов



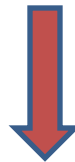
- Обеспечение эффективности эмпирической терапии, снижение затрат

**Цель** – эрадикация возбудителя

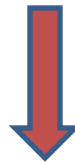


# Стратегические вопросы рационального применения АМП в амбулаторной практике: уменьшение использования антибиотиков

**Потребление АБП**

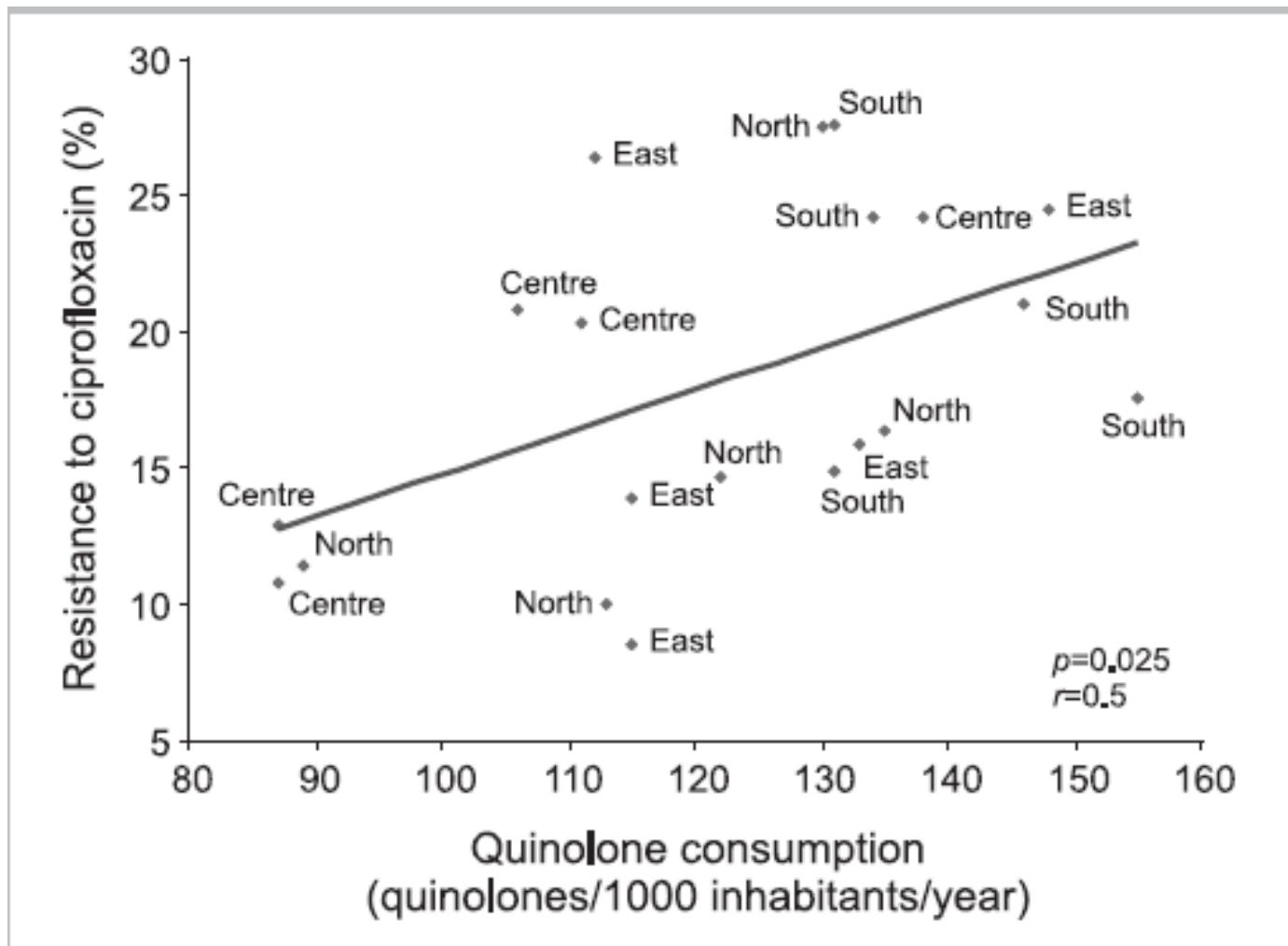


**Рост антибиотикорезистентности**



**Снижение эффективности АБТ**

# Потребление фторхинолонов и устойчивость *E.coli* к ципрофлоксацину в 20 больницах Испании



# Потребление антибиотиков - резистентность

- Увеличение потребления антибиотиков сопровождается ростом резистентности *S.pneumoniae* при ИДП и *E.coli* при ИМВП<sup>1-4</sup>
- Снижение потребления антибиотиков может привести к уменьшению частоты резистентных штаммов
  - Япония: снижение потребления макролидов в 3 раза – снижение устойчивости *S.pyogenes* с 62 до 3%<sup>5</sup>
  - Финляндия: снижение потребления макролидов за 4 года привело к снижению устойчивости *S.pyogenes* с 16.5 до 8.6%<sup>6</sup>
  - Кокрановский обзор: только в 1 из 4 исследований в амбулаторной практике достигнут эффект<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Kristinsson KG. *Microb Drug Resist.* 1997;3:117–23.

<sup>2</sup> Low DE. *Clin Infect Dis* 2001;33(S 3):S206-13.

<sup>3</sup> Guillemot D. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(S 5):19-23.

<sup>4</sup> Baquero F. *Microb Drug Resist* 1995;1:115-20.

<sup>5</sup> Fujita K, e.a. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1075-8.

<sup>6</sup> Seppala H, e.a. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-6.

<sup>7</sup> Arnold SR *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Oct 19(4):CD003539

# Дилемма назначения антибиотиков при острых инфекциях ВДП, характеризующихся высоким уровнем спонтанного выздоровления

## Потенциальная польза

- Предотвращение осложнений заболевания
- Потенциальная эффективность у ряда пациентов
- Возможно более быстрое исчезновение симптомов и сроков выздоровления

## Потенциальный вред

- Аллергические реакции, в том числе тяжелые и жизнеопасные
- Другие побочные эффекты
- Дополнительная стоимость лечения
- Селекция и распространение резистентных штаммов бактерий в популяции

# Факторы, способствующие избыточному назначению антибиотиков при инфекциях ДП

- Недостаточное обучение в медицинских ВУЗах вопросам инфекций и антимикробной терапии
- Недостаточная осведомленность врачей об этиологии респираторных инфекций;
- Настойчивость пациентов или родителей – более 90% при визите к врачу ожидают назначение антибиотика;
- Недооценка нежелательных явлений при применении антибиотиков;
- Переоценка эффективности антибиотиков при острых инфекциях верхних дыхательных путей;
- Роль аптечных работников, «провоцирующих» прием антибиотиков пациентами;
- Недостаточное информирование населения и вовлечение общества в проблему антибиотикорезистентности

# Примеры избыточного назначения антибиотиков в амбулаторной практике

- ОРВИ
- Острый фарингит
- Острый ларингит
- Ринит
- Диарея
- Бактериурия
- Выделение микробов с поверхностей язв, пролежней
- Выделение клинически малозначимых микробов из нестерильных локусов
  - *S.aureus* из миндалин, *Streptococci viridans* из мокроты

# Избыточное назначение антибиотиков в амбулаторной практике

- Без должного обоснования
- Широкий спектр
- Длительная терапия

# Первое правило антимикробной химиотерапии

**При прочих равных условиях предпочтительным  
является АБП узкого спектра**



## Внебольничная пневмония легкого течения: какой антибиотик рекомендовать?

- Амоксициллин
- Амоксициллин/клавуланат
- Цефалоспорин II-III
- Макролид
- Антипневмококковый фторхинолон

# Этиология большинства острых внебольничных инфекций предсказуема

- Инфекции нижних дыхательных путей
  - *S.pneu*, *H.flu* ± *Mycoplasma* (<10%)
- Инфекции верхних дыхательных путей
  - *S.pneu*, *H.flu*, *S.pyogenes*
- Инфекции мочевыводящих путей
  - *E.coli*
    - *Klebsiella*, *P.mirabilis*
- Инфекции кожи и мягких тканей
  - *S.aureus*, *S.pyogenes*

# ВП: необходимость назначения АБП, активных против атипичных возбудителей (макролиды, ФХ): мета-анализ

ФХ или М vs. Бета-лактамы	RR	95%CI
Эффективность	0.98	0.93-1.04
Летальность	1.75	0.42-7.34

## Вывод:

1. Нет необходимости в стартовой терапии назначать АБП, активные в отношении атипичных возбудителей
2. Нет необходимости комбинировать бета-лактамы + макролид при нетяжелой пневмонии

Maimon N, et al. ERJ 2008;31:1068-76



# Внебольничные респираторные инфекции

В большинстве практических рекомендаций разных стран (США, ЕС, Англия, Япония, РФ) эксперты советуют начинать лечение с антибиотика узкого спектра, предпочтительно бета-лактама

- Пневмония
  - Амоксициллин (предпочтение формам СОЛЮТАБ)
  - Макролид (эритромицин = кларитро = джозамицин = азитро)
- Обострение ХБ/ХОБЛ
  - Амоксициллин/клавуланат (предпочтение формам СОЛЮТАБ)
- Острый риносинусит
  - Амоксициллин
  - Амоксициллин/клавуланат
- Острый тонзилофарингит
  - Амоксициллин

# Продолжительность АБТ

- Нет убедительного обоснования и доказательных данных в пользу длительных курсов АБТ 10-14 дней
- Анализ РКИ при ВП и обострении ХОБЛ показывает, что 5-7 дней терапии не уступает 7-14 дням терапии

Длительность АБТ внебольничной пневмонии: мета-анализ

≤7 дней vs. >7 дней

Бета-лактамы, макролиды или антипневмококковые фторхинолоны

Результат: не выявлено различий между группами в частоте выздоровления, эрадикации возбудителя, летальности

File TM, e.a. CID, 2004; Liz ZN, e.a. Am J Med, 2007

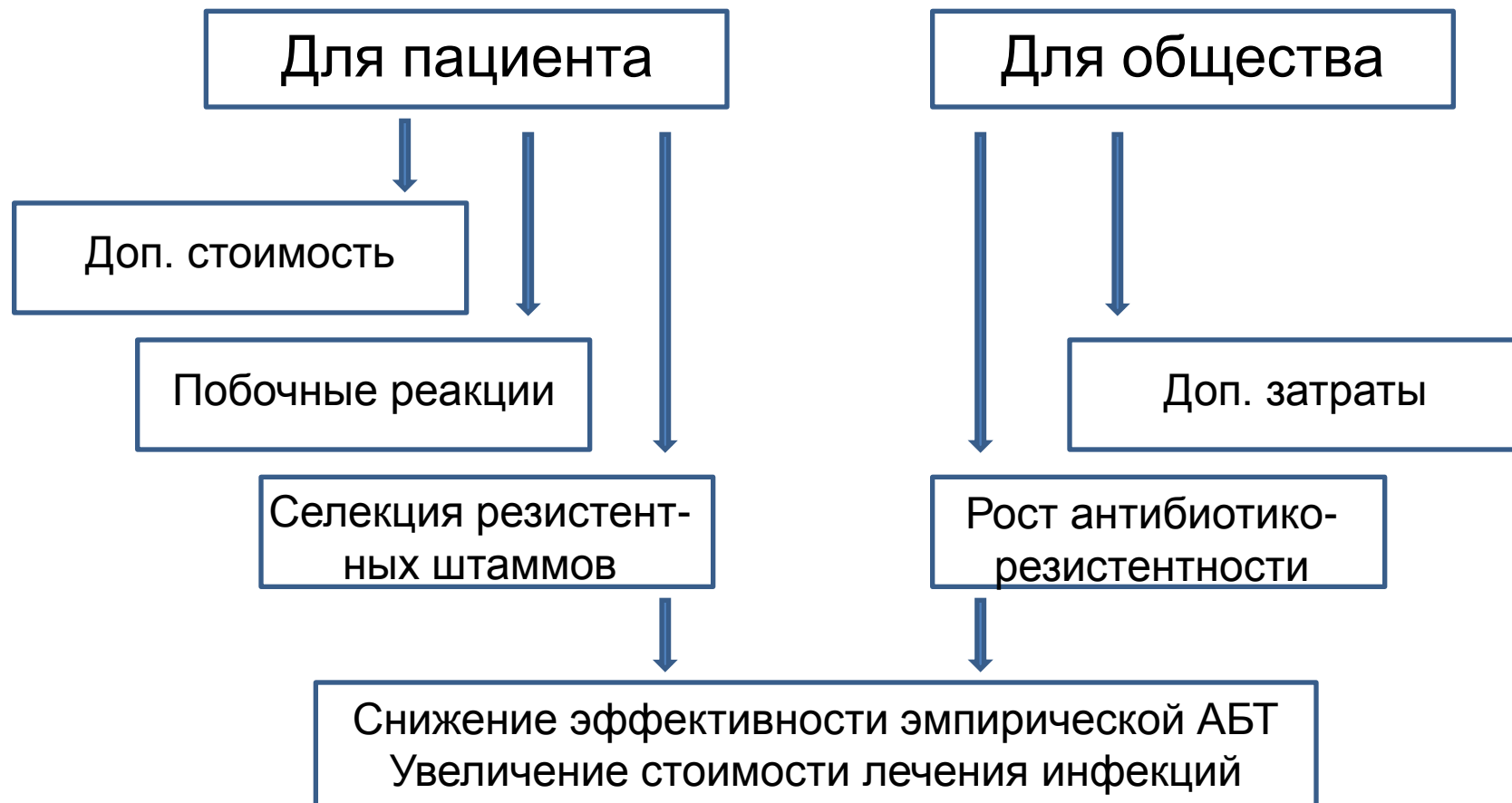
# Критерии «достаточности» АБТ

- Нормализация температуры (макс.  $T < 37,5^{\circ}\text{C}$ )
- Отсутствие интоксикации
- Положительная динамика основных симптомов инфекции

Не обосновывают продления АБТ:

- Субфебрильная лихорадка
- Сухой кашель
- Сухие хрипы в легких
- Увеличение СОЭ
- Остаточная инфильтрация на рентгенограмме

# Последствия необоснованного и нерационального применения антибиотиков



# Наша насущная задача

1. Сдерживание антибиотикорезистентности
2. Сохранение эффективных антибиотиков для будущих поколений



# International Society of Chemotherapy Antimicrobial Stewardship Working Group

- Мы не ждем и не требуем от правительств или других регуляторных органов каких-либо радикальных мер по регулированию и оптимизации применения антимикробных средств.
- Перемены должны начаться с нас самих.



Национальный  
образовательный проект  
**«Рациональное применение  
антибиотиков в  
амбулаторной практике»**

Программа реализации национального образовательного проекта:

1. Образовательные семинары для врачей первичного звена
2. Российские Практические рекомендации «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике»
3. Научно-практический журнал «Вестник практического врача»
4. Интернет-сайт: [www.antimicrob.net](http://www.antimicrob.net)

2-2012

# ВЕСТНИК ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Центр по биотехнологии  
фармации  
и медицине



[www antimicrob.net](http://www.antimicrob.net)